

REC'D 22 OCT 2004

WIPO

PCT

PCT/KR 2004/002550

RO/KR 06.10.2004



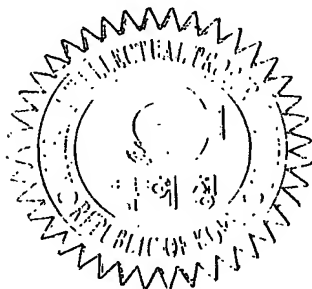
This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0069582  
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 10월 07일  
Date of Application OCT 07, 2003

출원인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



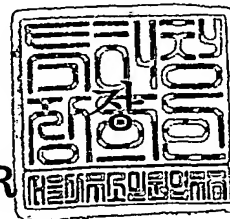
2004 년 09 월 20 일

특

허

청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003. 10. 07
【발명의 명칭】	다약제 내성 저해 활성을 갖는 테트라졸 유도체 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	TETRAZOLE DERIVATIVES HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST MULTI-DRUG RESISTANCE AND PREPARATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한미약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	방극찬
【성명의 영문표기】	BANG, Keuk Chan
【주민등록번호】	751119-1149417
【우편번호】	405-744
【주소】	인천광역시 남동구 만수2동 만수주공아파트 1104동 1203호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	차미영
【성명의 영문표기】	CHA, Mi Young
【주민등록번호】	760328-2051111
【우편번호】	463-725

【주소】	경기도 성남시 분당구 금곡동 청솔마을 한라아파트 306동 1102호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	안영길
【성명의 영문표기】	AHN,Young Gil
【주민등록번호】	661011-1396511
【우편번호】	463-010
【주소】	경기도 성남시 분당구 정자동 상록마을 라이프아파트 203동 1205호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	함영진
【성명의 영문표기】	HAM,Young Jin
【주민등록번호】	750803-1057121
【우편번호】	156-782
【주소】	서울특별시 동작구 상도5동 삼호아파트 102동 801호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김맹섭
【성명의 영문표기】	KIM,Maeng Sup
【주민등록번호】	631123-1830512
【우편번호】	134-060
【주소】	서울특별시 강동구 둔촌동 주공아파트 301동 203호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이관순
【성명의 영문표기】	LEE,Gwan Sun
【주민등록번호】	600110-1471553
【우편번호】	138-130
【주소】	서울특별시 송파구 오금동 우창아파트 3동 404호
【국적】	KR
【심사청구】	청구



1020030069582

출력 일자: 2004/9/21

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의  
한 출원심사 를 청구합니다. 대리인  
이현실 (인) 대리인  
장성구 (인)

【수수료】

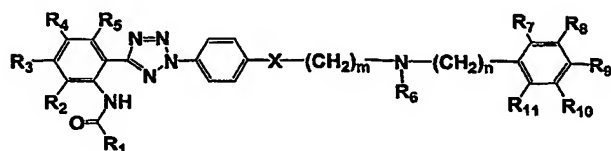
【기본출원료】	20	면	29,000	원
【가산출원료】	49	면	49,000	원
【우선권주장료】	0	건	0	원
【심사청구료】	9	항	397,000	원
【합계】	475,000 원			
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통			

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 하기 화학식 1의 신규한 테트라졸 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 테트라졸 유도체는 암세포의 다약제 내성에 대한 저해제로서 유용하다.

## 【화학식 1】



상기 식에서,

$R_1$ 은 비치환되거나 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아크릴아릴, 아크릴헤테로아릴, 헤테로시클로알케닐 또는 카보시클로그룹을 나타내고, 이 때 치환체는  $C_1-C_5$  알킬, 하이드록시,  $C_1-C_5$  알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이며;

$R_2$  내지  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 니트로,  $C_1-C_5$  알킬 또는 알콕시이고, 여기서  $R_6$  및  $R_{11}$ 은 연결되어 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

$m$  및  $n$ 은 각각 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수이고;

$X$  는  $CH_2$ , 산소 또는 황원자이다.

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

다약제 내성 저해 활성을 갖는 테트라졸 유도체 및 그의 제조방법{TETRAZOLE DERIVATIVES  
HAVING INHIBITORY ACTIVITY AGAINST MULTI-DRUG RESISTANCE AND PREPARATION THEREOF}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

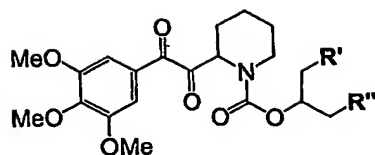
본 발명은 암세포의 다약제 내성에 대한 저해 활성을 갖는, 신규한 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

> 암은 전 세계적으로 성인사망의 중요한 원인의 하나가 되는 치명적인 질병으로, 그 발생 빈도가 점차 증가하는 추세에 있다. 현재 암의 치료를 위하여 다양한 약물들이 항암제로 사용되고 있으나, 항암제 치료에 있어 가장 심각한 문제점은 이들 약물에 대한 암세포의 내성 발현이다. 암세포의 내성 발현의 주요한 원인은 표적세포로부터 항암제를 방출시키는 에너지 의존성 배출펌프의 과다발현에 기인하는 것으로 잘 알려져 있으며, 이들 중 p-당단백질의 과발현에 의한 다약제 내성(multi-drug resistance, MDR)이 가장 문제가 되고 있다.

> 암세포의 다약제 내성은 일반적으로 항암제의 사용에 따라 증가하며 임상적으로 p-당단백질이 과발현된 암 환자는 그렇지 않은 암 환자에 비해 암치료율이 현저히 떨어지는 결과를 보이고 있다. 임상적으로 사용되고 있는 많은 항암제들, 예를 들면 빈카알칼로이드, 안트라사이클린, 에피도도필로톡신, 파클리탁셀 등은 p-당단백질에 영향을 받으며, 과발현된 배출펌프

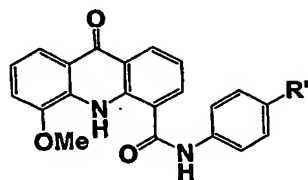
에 의하여 세포 외로 약물이 배출되어 항암효능을 발휘하지 못하는 것으로 알려져 있다(D. W. Shen, et al., Science 232, 643-645, 1986).

- 4> 또한, p-당단백질은 장의 내피세포 등에 존재하고 특정 약물의 경구흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 항암제의 주요 약물인 파클리탁셀, 도세탁셀 등은 경구로 투여되었을 때, p-당단백질의 작용에 의해 거의 흡수가 이루어지지 않으며, 약효를 발휘하지 못한다(Schinkel, et al., Cell 77, 491-502, 1994).
- > 그러므로, p-당단백질을 저해하는 화합물을 상기 항암제와 함께 투여하는 경우 다약제 내성을 갖는 암세포 내에 약물을 축적시킴으로써 악성종양의 치료를 더욱 용이하게 할 수 있으며, 항암제의 경구 흡수율을 향상시킴으로써 약물의 경구투여가 가능하여 안전성과 편리성을 도모할 수 있다.
- > 따라서, 암세포의 p-당단백질에 의한 약물의 배출 시스템을 저해시키는 화합물을 이용하여 항암제의 효능을 개선하기 위한 많은 노력들이 있었다. 예를 들면, 칼슘채널차단제인 베라파밀(verapamil)과 면역 억제제인 사이클로스포린 A(cyclosporin A)는 암세포의 다약제 내성을 반전시키는 작용을 하는 것으로 보고되었다. 그러나, 베라파밀 및 사이클로스포린 A 등과 같은 p-당단백질 저해제는 자체가 강력한 약리작용을 지니고 있어 임상적으로 사용되어졌을 때 혈압강하나 면역억제와 같은 심각한 부작용을 나타내는 단점이 있다(Cancer Res., 41, 1967-1972, 1981).
- 국제특허공개 제 WO 94/07858 호 (Vertex)에는 다약제 내성 저해제로서 유용한 하기 구조식의 피페리딘-2-카르복실산 유도체가 개시되어 있다:



상기 제시된 활성 화합물 중 하나인 VX-710은 기존의 p-당단백질 저해제에 비하여 활성이 크게 증가하였으며,  $\mu\text{M}$  농도에서 암세포의 다약제 내성을 역전시키는 것으로 보고된 바 있다. 그러나, VX-710 화합물은 시토크롬(cytochrome) P450 효소를 저해하는 것으로 알려져 있으며, 항암제와 함께 임상적으로 사용되었을 때 약물상호작용에 의한 항암제의 혈중 농도를 증가시키고, 독성을 유발하는 문제점이 있다.

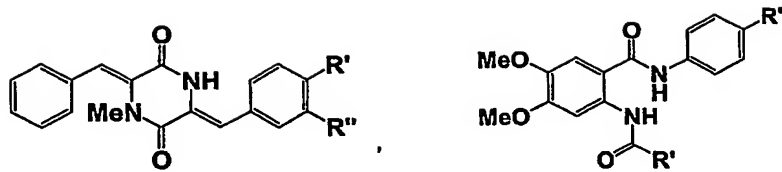
- 또한, 국제특허공개 제 WO 92/12132 호 (Glaxo)에는 다약제 내성 저해제로서 효율적인 하기 구조식의 아크리딘 유도체가 개시되어 있다:



- > 상기 제시된 활성 화합물 중 하나인 GF-120918 화합물은 p-당단백질을 강력하게 저해하며 내성암에 대하여 항암 활성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러나, GF-120918 화합물은 배출펌프의 활성을 저해함에 있어 선택성이 낮은 단점이 있다.
- > 국제특허공개 제 WO 96/20180 호 및 제 WO 98/17648 호 (Xenova)에는 다약제 내성을 역전시키는데 효과적인 하기 구조식의 피페라진-2,5-디온 유도체와 안트라닐산 유도체가 개시되어 있다:



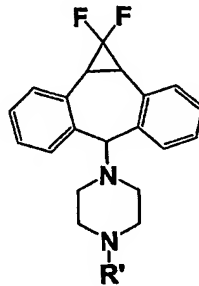
4&gt;



- 5> 상기 제시된 활성 화합물 중 하나인 XR-9576 화합물은 다양한 항암제의 세포내 축적을 증가시키고, 내성암에 대하여 항암제의 효력을 증강시키는 것으로 알려져 있다. 그러나, XR-9576 화합물은 다약제 내성을 억제하기 위하여 임상적으로 사용되었을 때, 바람직하지 못한 부작용을 유발하는 문제점이 있다.

- 6> 국제특허공개 제 WO 98/22112호에는 (Lilly) 다약제 내성 저해제인 하기 구조식의 메타노디벤조수베란 유도체가 기재되어 있다:

7&gt;



- 8> 상기 제시된 활성 화합물 중 하나인 LY-335979 화합물은 암세포의 p-당단백질을 강력하게 억제하며 다약제 내성을 보이는 세포내 약물의 축적을 효율적으로 증가시키는 것으로 알려져 있다. 그러나, 상기 p-당단백질 저해제가 다약제 내성을 억제하기 위하여 임상적으로 사용되는 경우에도 바람직하지 못한 부작용을 유발하는 문제점이 있다.
- 9> 따라서, 부작용을 최소화 하고 암세포의 다약제 내성을 효율적으로 극복하기 위한 약물의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

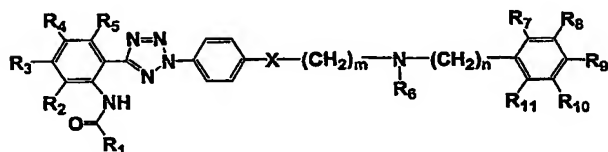
- 따라서, 본 발명의 목적은 암세포의 다약제 내성에 대한 저해 활성을 갖는 화합물로서 유용한 p-당단백질 저해제인, 신규한 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.
- 본 발명의 다른 목적은 상기 테트라졸 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

### 【발명의 구성 및 작용】

- 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기 화학식 1의 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

#### ▷ 화학식 1

▷



▷ 상기 식에서,

- ▷ R<sub>1</sub>은 비치환되거나 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아크릴아릴, 아크릴헤테로아릴, 헤테로시클로알케닐 또는 카보시클로그룹이고, 이 때 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이며;
- ▷ R<sub>2</sub> 내지 R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 니트로, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬 또는 알콕시이고, 이 때, R<sub>6</sub> 및 R<sub>11</sub>은 연결되어 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수이고;

X 는 CH<sub>2</sub>, 산소 또는 황원자이다.

이하 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다.

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 테트라졸 유도체에 있어서, R<sub>1</sub>의 구체적인 예로는 비치환되거나 치환된 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 벤즈옥사졸, 크로몬, 퀴놀론, 쿠말릭, 시나믹, 퀴놀린아크릴을 들 수 있다(이때, 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노임).

- 가장 바람직한 본 발명에 따른 화학식 1의 테트라졸 유도체로는
- 퀴놀린-3-카복실산[2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 퀴놀린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 이소퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 퀴놀린-8-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,



이소퀴놀린-1-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

> 퀴놀린-4-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

> 4-메톡시-퀴놀린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

> 퀴녹살린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

> 피리딘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-니코틴아미드,

> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-이소니코틴아미드,

> 피라진-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

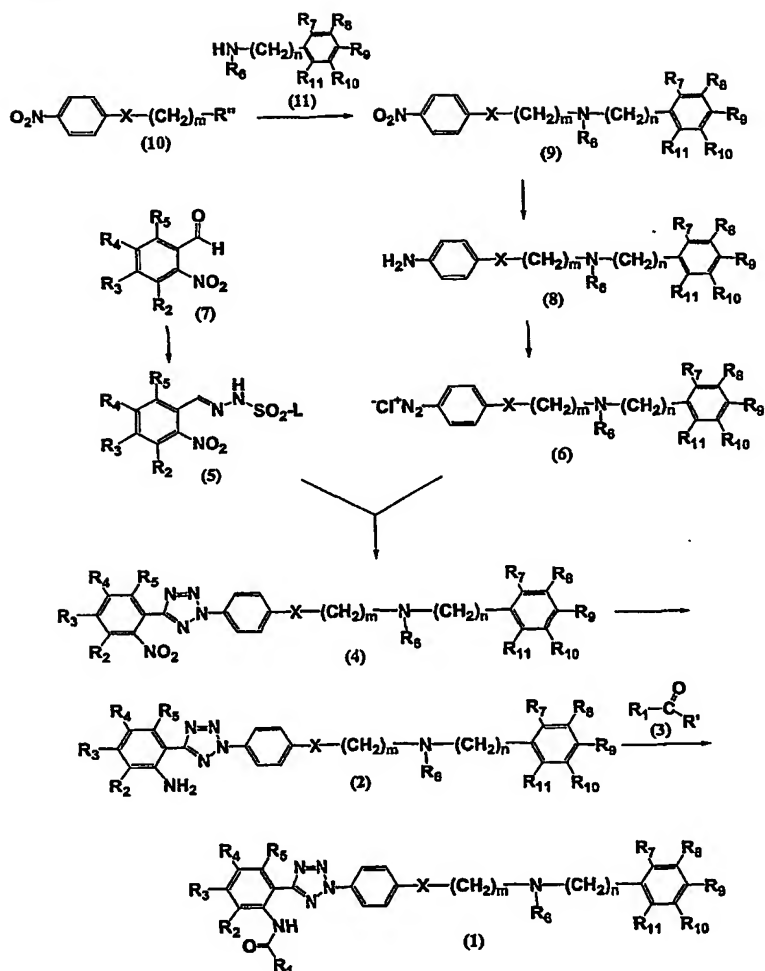
> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-벤즈아미드,

- 3> 나프탈렌-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 7> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-2-플루오로-벤즈아미드,
- 8> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-플루오로-벤즈아미드,
- 9> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드,
- 0> N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3,4-디플루오로-벤즈아미드,
- 1> 티오펜-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 2> 퓨란-3-카복실산  
[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 3> 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- 4> 6-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

- > 5-하이드록시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 5-메톡시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 6-플루오로-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 6-브로모-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 시놀린-4-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 4-옥소-4H-크로멘-3-카복실산  
[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐]-아미드,
- > 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,
- > 퀴놀린-3-카복실산 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일 에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐-아미드,

- N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-페닐-아크릴아미드,
- N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-퀴놀린-3-일-아크릴아미드 및
- 4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐)-아미드를 예로 들 수 있다.
- 또한, 본 발명에서는, 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- 상기 화학식 1의 신규한 테트라졸 유도체는 하기 반응식 1로 표시되는 합성경로에 따라 제조될 수 있다.

▶ 【반응식 1】



▶ 상기 식에서,

1>  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7, \text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}, \text{R}_{11}, m, n$  및  $\text{X}$ 는 상기에서 정의한 바와 같고,  $\text{R}'$  및  $\text{R}''$ 는 각각 독립적으로  $\text{OH}, \text{Cl}$  또는  $\text{Br}$ 이며,  $\text{L}$ 은 벤질 또는 톨릴이다.

2> 즉, 상기 반응식 1에서와 같이, i) 히드라존 화합물 (5)와 디아조늄염 화합물 (6)을 염기 존재하에서 고리화 반응시켜 니트로페닐테트라졸 화합물 (4)를 제조하고, ii) 이를 금속 촉매 존재하에 수소화반응시켜 아미노페닐테트라졸 화합물 (2)로 전환시킨 후, iii) 이를 축합



제 또는 염기 존재하에 카복실산 또는 아실할라이드 화합물 (3)과 아실화 반응시킴으로써 목적 화합물인 테트라졸 유도체 (1)을 제조할 수 있다.

구체적으로는, 단계 i)의 고리화 반응에서 염기로는 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있고, 반응 용매로는 물, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸에테르, 헥산, 톨루엔 등을 사용할 수 있으며, 고리화 반응에 사용되는 디아조늄염 화합물 (6)은 히드라존 화합물 (5)에 대하여 1 내지 2 당량을 사용하는 것이 바람직하고, 반응은 0 내지 50 °C 범위의 온도에서 수행한다.

단계 ii)의 수소화 반응에 있어서, 금속촉매로는 팔라듐, 플래티늄, 아연 등을 사용할 수 있고, 반응 용매로는 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸에테르, 헥산, 톨루엔 등을 사용할 수 있으며, 반응은 0 내지 50 °C 범위의 온도에서 수행한다.

> 단계 iii)의 아실화 반응에서 사용되는 축합제로는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, N,N -디시클로헥실디이미드, N,N -디이소프로카르보디이미드, 1-시클로헥실-3-(2-(몰포리노에틸)카르보디이미드 메틸-p-톨루엔설포네이트 등을 예로 들 수 있고, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드가 가장 바람직하다. 또한, 아실화 반응에 사용되는 카복실산 또는 아실할라이드 화합물 (3)은 화합물 (2)에 대하여 1 내지 1.5 당량을 사용하는 것이 바람직하고, 아실화 반응에 사용되는 축합제의 사용량은 화학식 2의 화합물에 대하여 1 내지 5 당량, 바람직하게는 1 내지 2 당량이다. 상기 단계에서 축합제를 사용하는 경우에는, 4-(디메틸아미노)피리딘을 촉매로서 첨가할 수 있고, 그 사용량은 화학식 2의 화합물에 대하여 0.05 내지 0.3 당량이 바람직하다.

- > 상기 단계에서 사용되는 염기로는 트리에틸아민, 디프로필에틸아민, 피리딘 등이 바람직하고, 염기의 사용량은 화학식 2의 화합물에 대하여 1 내지 2 당량이다. 상기 단계에서 사용되는 반응 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, N,N -디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 1,4-디옥산 등을 예로 들 수 있고, 디클로로메탄 또는 클로로포름이 바람직하다. 상기 아실화 반응은 -20 ℃ 내지 반응 용액의 비등점까지의 온도, 바람직하게는 10 내지 40 ℃에서 수행한다.
- > 본 발명에 따른 화학식 1의 테트라졸 유도체를 제조하는데 사용되는 화학식 5의 화합물은, 니트로벤즈알데히드 화합물 (7)을 톨루엔설폰일클로라이드 또는 벤젠설폰일클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다[Bullitin of the Chemical Society of Japan Vol. 49(7), 1920-1923 (1976)]. 톨루엔설폰일클로라이드 또는 벤젠설폰일클로라이드의 사용량은 화학식 7의 화합물에 대하여 0.5 내지 5 당량, 바람직하게는 1 내지 2 당량이다. 반응 용매로는 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 에탄올, 메탄올, 물 등을 사용할 수 있고, 반응 온도는 -10 내지 20 ℃, 바람직하게는 0 내지 5 ℃이다.
- > 또한, 화학식 6의 화합물은, a) 니트로 화합물 (10)과 아민 화합물 (11)을 염기 존재하에 반응시켜 니트로 화합물 (9)를 제조하고, b) 이를 금속 촉매하에서 수소화 반응시켜 아민 화합물 (8)로 전환시킨 후, c) 이를 소듐 나이트리트 및 염산과 반응시킴으로써 제조할 수 있다[Bullitin of the Chemical Society of Japan Vol. 49(7), 1920-1923 (1976)].
- > 상기 단계 a)에 있어서, 염기로는 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있고, 반응 용매로는 물, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸에테르, 헥산, 톨루엔 등을 사용할 수 있으며, 반응 온도는 0 내지 50 ℃이다.

- 10> 단계 b)에 있어서, 수소화 반응을 위한 금속촉매는 팔라듐, 플래티늄, 아연 등을 사용할 수 있고, 반응 용매로는 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 에틸에테르, 헥산, 톨루엔 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 0 내지 50 °C이다.
- 1> 또한, 단계 c)에서 사용되는 소듐나이트리트의 양은 화학식 8의 화합물에 대하여 1 내지 5 당량, 바람직하게는 1 내지 3 당량이고, 염산의 사용량은 화학식 8의 화합물에 대하여 0.5 내지 1 당량이다. 반응 용매로는 에탄올, 메탄올, 물 등을 사용할 수 있고, 반응 온도는 -10 내지 20 °C, 바람직하게는 0 내지 5 °C이다.
- > 본 발명에 따른 테트라졸 유도체는 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수 있으며, 바람직한 염으로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루빅산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르빈산, 팔미트산, 말레인산, 하이드록시말레인산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 톨루엔설폰산 등의 염을 예로 들 수 있다.
- > 본 발명에 따른 화학식 1의 테트라졸 유도체 또는 이의 염은 항암제의 세포독성을 상승시킬 수 있어, 항암제와 함께 투여함으로써 항암제의 치료 효과를 강화시킬 수 있다.
- > 또한, 본 발명에 따른 테트라졸 유도체 또는 이의 염은 p-당단백질에 의한 다약제 내성을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있고, 암세포로부터 항암제의 유출을 강력하게 억제하여 내성암에 대한 항암제의 효능을 증가시키는 데 유용하게 사용될 수 있다. 그러므로, 본 발명에 따른 테트라졸 유도체 및 이의 염은 항암제에 내성을 가진 환자에게 항암제와 함께 투여함으로써 내성암을 치료할 수 있다.

본 발명에 따른 테트라졸 유도체 및 이의 염과 배합하여 사용하기에 적당한 항암제는 특별하게 제한되지 않으며, 바람직하게는 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (docetaxel)과 같은 타산계, 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 빈노렐빈 (vinorelbin)과 같은 빈카알카로이드계, 다우노마이신 (daunomycin), 독소루비신 (doxorubicin)과 같은 안트라사이클린계, 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan)과 같은 캄토데신계, 악티노마이신 (actinomycin), 에토포시드 (etoposide) 등의 항암제가 사용될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캡셀제, 시럽, 에멀전, 마이크로에멀전 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 염, 임의의 가능한 담체 및 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학 조성물이 경구제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 담체 및 부형제의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 텍스트로스, 인산칼슘 및 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 사용되는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알코올, 글리콜, 에테르(예, 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세리드 또는 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 예로 들 수 있다.

8> 본 발명에 따른 테트라졸 화합물 및 이의 염은 항암제 투여 전후에 각종 투여수단에 적합한 조제로서 단독으로 투여하거나, 하나 이상의 항암제와 배합하여 투여할 수 있다. 투여 유형은 치료할 환자의 증상, 항암제의 물리적 형태 등에 따라 폭넓게 변할 수 있다.

유효 성분으로서 본 발명의 테트라졸 유도체 및 이의 염은 항암제와 함께 병용하여 약제 내성을 반전시키기 위하여 일반적으로 성인에 대해 0.1 내지 100 mg/kg(체중) 범위의 양으로 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

이하, 본 발명을 하기 제조예 및 실시예에 의해 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

· 실시예 1: 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

· 단계 1) 4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐아민의 제조

· 브롬화 2-(4-니트로페닐)에탄 2.30 g과 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 염산 염 2.29 g을 N,N'-디메틸포름아미드 150 ml에 녹인 후 탄산칼륨 4.15 g 및 요오드화나트륨 1.80 g을 첨가하고 용액의 온도를 100 °C로 유지하면서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액에 증류수 150 ml를 가한 후 에틸아세테이트 200 ml로 3회 추출하고 유기층을 포화염수로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시켰다. 이어서, 반응 용액을 감압 여과하여 용매를 제거한 후 얻은 잔사에 에틸아세테이트를 가하여 재결정하여 니트로화합물 2.40 g을 얻었다. 그런 다음, 얻은 니트로화합물을 테트라하이드로퓨란 150 ml 및 메탄올 150 ml에 용해시킨 후, Pd/C 0.24 g을 가하고, 1기압의 수소 대기 하에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 감압여과하고, 패드를 메탄올로 세척한 후, 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 2.03 g을 수득하였다(수율: 65%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 6.97(d, 2H), 6.57(d, 2H), 6.53(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.77(s, 6H),  
3.57(s, 2H), 3.50(s, 2H), 2.71(m, 8H)

> 단계 2) 4,5-디메톡시-2-니트로-p-톨루엔설폰닐히드라존의 제조

> p-톨루엔설폰닐 히드라자이드 6.90 g을 에탄올 40 ml에 녹이고, 여기에 6-니트로버라를  
알데히드 7.90 g을 소량의 에탄올에 녹인 용액을 첨가한 후, 80 °C에서 30분 동안 교반한 다음  
실온으로 식힌 후 물 100 ml로 희석하였다. 얻어진 고체를 여과하고 수용성 에탄올 100 ml로  
세척한 후 감압 건조시켜 목적 화합물 12.0 g을 수득하였다(수율: 85%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.47(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.87(d, 2H), 7.61(s, 1H), 7.41(s,  
1H), 7.32(d, 2H), 3.99(d, 6H), 2.42(s, 3H)

> 단계 3) 2-(2-4-[5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐-에틸)-6,7-디메톡시  
-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린의 제조

> 단계 1)에서 제조한 4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페  
닐아민 7.4 g을 50% 에탄올 수용액 40 ml에 녹였다. 이어서, 반응 용액의 온도를 5 °C로 낮추  
고 35% 염산용액 6.32 ml, 및 물 10 ml에 소듐나이트레이트 1.8g을 녹인 용액을 첨가한 후  
반응 용액의 온도를 -15 °C로 낮추고, 단계 2)에서 제조한 4,5-디메톡시-2-니트로-p-톨루엔설폰  
닐히드라존 9.0 g을 피리딘 140 ml에 녹인 용액을 서서히 첨가하였다. 이 용액을 14시간 동  
안 교반한 후 1N 염산 수용액으로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 감압여

과 및 감압증류하고 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 목적 화합물 9.0 g을 수득하였다(수율: 70%).

2>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.08(d, 2H), 7.66(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.32(s, 1H), 6.59(d, 2H), 4.03(s, 6H), 3.85(s, 6H), 3.68(s, 2H), 3.01(m, 2H), 2.84(m, 6H)

1> 단계 4) 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민의 제조

2> 단계 3)에서 제조한

2-(2-4-[5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 0.25 g을 에탄올 3 ml 및 디클로로메탄 3 ml에 녹인 다음 Pd/C 0.07 g을 첨가하고 1기압 하의 수소 대기에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 여과하고 패드를 에탄올로 세척한 후 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 0.2 g을 수득하였다(수율: 85%).

3>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.21(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.58(d, 2H), 6.71(d, 2H), 6.48(s, 1H), 4.74(bs, 2H), 4.02(d, 6H), 3.96(d, 6H), 3.79(m, 2H), 3.51(m, 8H)

4> 단계 5) 퀴놀린-3-카보닐 클로라이드의 제조

5> 3-퀴놀린카복실산 10 g 및 티오닐 클로라이드 8.5 ml를 톨루엔 150 ml에 녹이고 100 °C에서 12시간 동안 반응시킨 후 용액을 감압 건조하여 목적 화합물 10 g을 수득하였다(수율: 90%).

▷  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 9.64(s, 1H), 9.36(s, 1H), 8.85(d, 1H), 8.17(m, 2H), 7.92(t, 1H)

▷ 단계 6) 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

8> 단계 4)에서 제조한

2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.2 g을 디클로로메탄 5 mL에 녹인 후, 단계 5)에서 제조한 퀴놀린-3-카보닐 클로라이드 0.07 g 및 트리에틸아민 0.1 mL을 가하고 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액을 증류수 50 mL로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하여 불순한 잔사를 얻은 다음, 이를 컬럼 크로마토그래피로 분리정제하여 목적 화합물 0.18 g을 수득하였다(수율: 69%).

9>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.86(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.86(t, 2H), 7.66(m, 1H), 7.46(d, 2H), 6.59(d, 2H), 4.06(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.69(s, 2H), 3.04(m, 2H), 2.83(m, 6H)

0> 실시예 2: 퀴놀린-2-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

1> 실시예 1의 단계 4)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.15 g 및 퀴날딕산 0.05 g을 디



클로로메탄 5 ml에 녹인 후, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염 0.1 g 및 4-(디메틸아미노)피리딘 0.005 g을 가하고 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액을 증류수 50 ml로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하여 불순한 잔사를 얻은 다음, 이를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 목적 화합물 0.14 g을 수득하였다(수율: 73%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.60(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.40(d, 2H), 8.20(d, 2H), 8.13(d, 1H), 7.90(s, 2H), 7.65(m, 2H), 7.37(d, 2H), 6.58(d, 2H), 4.05(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.67(s, 2H), 3.01(t, 2H), 2.83(m, 6H)

· 실시예 3: 이소퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

> 퀴날딕산 대신 3-이소퀴놀린카복실산 히드레이트를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 62%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.67(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.41(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.93(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.53(d, 2H), 6.62(s, 1H), 6.57(s, 1H), 4.04(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.72(s, 2H), 3.07(t, 2H), 2.86(m, 6H)

> 실시예 4: 퀴놀린-8-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

- 퀴날딕산 대신 8-퀴놀린카복실산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.13 g을 얻었다(수율: 67%).
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 13.69(s, 1H), 8.87(d, 1H), 8.77(q, 1H), 8.37(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.06(d, 1H), 8.00(d, 2H), 7.38(m, 1H), 7.23(s, 1H), 6.58(d, 2H), 4.03(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.65(s, 2H), 2.95(m, 2H), 2.81(m, 6H)
- 실시예 5: 이소퀴놀린-1-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 퀴날딕산 대신 1-이소퀴놀린카복실산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 62%).
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.76(s, 1H), 9.76(d, 1H), 8.91(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.37(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.00(m, 1H), 7.93(d, 1H), 7.86(m, 2H), 7.47(d, 2H), 6.70(d, 2H), 4.17(d, 6H), 3.96(s, 6H), 3.80(s, 2H), 3.15(t, 2H), 2.94(m, 6H)
- 실시예 6: 퀴놀린-4-카복실산  
[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 퀴날딕산 대신 4-퀴놀린카복실산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.11 g을 얻었다(수율: 57%).

- 4>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.38(s, 1H), 9.09(d, 1H), 8.74(s, 1H), 8.52(d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.89(s, 1H), 7.79(m, 4H), 7.64(t, 1H), 7.36(d, 2H), 6.62(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.08(s, 3H), 4.01(s, 3H), 3.85(s, 6H), 3.67(s, 2H), 2.98(t, 2H), 2.82(m, 6H)
- 5> 실시예 7: 4-메톡시-퀴놀린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 3>      퀴날딕산 0.05 g 대신 4-메톡시-2-퀴놀린카복실산 0.06 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.15 g을 얻었다(수율: 76%).
- 7>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.58(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.22(m, 3H), 8.04(d, 1H), 7.90(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.66(t, 1H), 7.56(t, 1H), 7.36(d, 2H), 6.58(d, 2H), 4.16(s, 3H), 4.04(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.00(t, 2H), 2.84(m, 6H)
- 8> 실시예 8: 퀴녹살린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 3>      퀴날딕산 대신 2-퀴녹살린카복실산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.14 g을 얻었다(수율: 73%).
- 9>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.45(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.14(m, 4H), 7.79(m, 3H), 7.37(d, 2H), 6.54(d, 2H), 4.00(d, 2H), 3.81(s, 6H), 3.64(s, 2H), 2.98(t, 2H), 2.79(m, 6H)

실시예 9: 피리딘-2-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

퀴날딕산 0.05 g 대신 피코린닉산 0.04 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.13 g을 얻었다(수율: 73%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.55(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.73(d, 1H), 8.35(m, 3H), 7.94(t, 2H), 7.50(m, 3H), 6.58(d, 2H), 4.03(d, 6H), 3.85(d, 6H), 3.69(s, 2H), 3.05(t, 2H), 2.84(m, 6H)

> 실시예 10:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-니코틴아미드의 제조

> 퀴날딕산 0.05 g 대신 니코티닉산 0.04 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 67%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.77(s, 1H), 9.54(s, 1H), 8.92(d, 1H), 8.78(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.20(d, 2H), 7.93(s, 1H), 7.60(m, 3H), 6.69(d, 2H), 4.14(d, 6H), 3.96(d, 6H), 3.79(s, 2H), 3.14(t, 2H), 2.95(m, 6H)

> 실시예 11:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-이소니코틴아미드의 제조

8> 퀴날딕산 0.05 g 대신 이소니코티닉산 0.04 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 67%).

9>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.73(s, 1H), 8.86(m, 2H), 8.67(s, 1H), 8.10(d, 2H), 8.00(d, 2H), 7.83(s, 1H), 7.49(d, 2H), 6.58(d, 2H), 4.00(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.68(s, 2H), 3.03(t, 2H), 2.85(m, 6H)

▷ 실시예 12:

피라진-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

1> 퀴날딕산 0.05 g 대신 2-피라진카복실산 0.04 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.14 g을 얻었다(수율: 78%).

2>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.47(s, 1H), 9.56(d, 1H), 8.83(d, 1H), 8.73(s, 1H), 8.70(m, 1H), 8.30(d, 2H), 7.93(s, 1H), 7.52(d, 2H), 6.59(d, 2H), 4.05(d, 6H), 3.86(d, 6H), 3.70(2H), 3.06(t, 2H), 2.85(m, 6H)

▷ 실시예 13:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-벤즈아미드의 제조

3> 퀴날딕산 대신 벤조산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.15 g을 얻었다(수율: 84%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.39(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.08(d, 2H), 7.78(s, 1H), 7.53(m, 3H), 7.42(d, 2H), 6.59(s, 1H), 6.52(s, 1H), 3.98(d, 6H), 3.82(s, 6H), 3.66(s, 2H), 2.98(t, 2H), 2.83(m, 6H)

> 실시예 14: 나프탈렌-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

> 퀴날딕산 0.05 g 대신 2-나프토익산 0.06 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.15 g을 얻었다(수율: 77%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.65(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.11(d, 2H), 7.97(m, 3H), 7.60(m, 2H), 7.44(m, 3H), 6.62(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.08(s, 3H), 4.03(s, 3H), 3.86(s, 6H), 3.69(s, 2H), 3.03(t, 2H), 2.85(m, 6H)

> 실시예 15:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-2-플루오로-벤즈아미드의 제조

> 퀴날딕산 대신 2-플루오로벤조산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 66%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.23(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.08(m, 3H), 7.84(s, 1H), 7.52(m, 1H), 7.44(d, 2H), 7.32(t, 1H), 7.23(m, 1H), 6.62(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.03(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.67(s, 2H), 3.01(t, 2H), 2.85(m, 6H)

## 2&gt; 실시예 16:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-플루오로-벤즈아미드의 제조

3> 퀴날딕산 대신 3-플루오로벤조산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.02 g을 얻었다(수율: 11%).

4>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.57(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.17(d, 2H), 8.03(d, 1H), 7.94(d, 2H), 7.58(m, 3H), 7.37(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.62(s, 1H), 4.15(d, 6H), 3.92(s, 6H), 3.75(s, 2H), 3.10(t, 2H), 2.91(m, 6H)

## 5&gt; 실시예 17:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드의 제조

6> 퀴날딕산 대신 4-플루오로벤조산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.13 g을 얻었다(수율: 70%).

7>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.41(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.12(m, 2H), 8.06(d, 2H), 7.76(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.19(t, 2H), 6.59(s, 1H), 6.51(s, 1H), 3.98(d, 6H), 3.82(s, 6H), 3.68(s, 2H), 3.03(t, 2H), 2.84(m, 6H)

## 8&gt; 실시예 18:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3,4-디플루오로-벤즈아미드의 제조

9> 퀴날딕산 0.05 g 대신 3,4-디플루오로벤조산 0.06 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.12 g을 얻었다(수율: 63%).

0>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.53(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.10(d, 2H), 7.98(m, 1H), 7.90(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.49(d, 2H), 7.35(d, 1H), 6.62(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.03(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.68(s, 2H), 3.04(t, 2H), 2.85(m, 6H)

## 1&gt; 실시예 19: 티오펜-3-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

2> 퀴날딕산 대신 3-티오펜카복실산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.10 g을 얻었다(수율: 55%).

3>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.43(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.21(d, 1H), 8.08(d, 2H), 7.76(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.38(m, 1H), 6.61(s, 1H), 6.54(s, 1H), 3.99(d, 6H), 3.83(s, 6H), 3.67(s, 2H), 3.02(t, 2H), 2.83(m, 6H)

4> 실시예 20: 퓨란-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조



- 5> 퀴날딕산 0.05 g 대신 3-푸로산 0.04 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.11 g을 얻었다(수율: 62%).
- 6>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.32(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.78(s, 1H), 7.51(m, 3H), 7.03(d, 1H), 6.62(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.01(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.68(s, 2H), 3.04(t, 2H), 2.85(m, 6H)
- 7> 실시예 21: 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 8> 퀴날딕산 0.05 g 대신 크로몬-2-카복실산 0.07 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.16 g을 얻었다(수율: 80%).
- 9>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.63(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.27(d, 2H), 7.91(m, 3H), 7.60(m, 3H), 7.39(s, 1H), 6.70(d, 2H), 4.13(d, 6H), 3.98(s, 6H), 3.81(s, 2H), 3.16(t, 2H), 2.97(m, 6H)
- 10> 실시예 22: 6-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- 11> 퀴날딕산 0.05 g 대신 6-메틸크로몬-2-카복실산 0.08 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.16 g을 얻었다(수율: 79%).

2>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.49(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.14(d, 2H), 8.02(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.47(d, 2H), 6.58(d, 2H), 4.02(d, 6H), 3.85(d, 6H), 3.68(s, 2H), 3.04(t, 2H), 2.82(m, 6H), 2.49(s, 3H)

3> 실시예 23: 5-메톡시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

4> 실시예 1의 단계 4)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.3 g 및 5-메톡시크로몬-2-카복실산 0.19 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.23 g을 얻었다(수율: 55%).

5>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.39(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.15(d, 2H), 7.78(s, 1H), 7.64(t, 1H), 7.48(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.15(s, 1H), 6.84(d, 1H), 6.63(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.02(m, 9H), 3.85(s, 6H), 3.76(s, 2H), 3.09(m, 2H), 2.91(m, 6H)

6> 실시예 24: 6-플루오로-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

7> 실시예 1의 단계 4)에서 제조한

2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.3 g 및 6-플루오로크로몬-2-카복실산 0.16 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.27 g을 얻었다(수율: 66%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.60 (s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.17(d, 2H), 7.92(dd, 1H), 7.87(dd, 1H), 7.82(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.29(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.06(d, 6H), 3.88(s, 6H), 3.72(s, 2H), 3.08(m, 2H), 2.88(m, 6H)

> 실시예 25: 6-브로모-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

> 실시예 1의 단계 4)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.25 g 및 6-브로모크로몬-2-카복실산 0.20 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.22 g을 얻었다(수율: 60%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.55(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.86(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.67(d, 1H), 7.48(d, 2H), 7.26(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.01(s, 6H), 3.85(s, 6H), 3.70(s, 2H), 3.07(m, 2H), 2.86(m, 6H)

> 실시예 26: 시놀린-4-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

- > 실시예 1의 단계 4)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.30 g 및 시놀린-4-카복실산 0.13 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.16 g을 얻었다(수율: 41%).
- >  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.64(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.67(dd, 2H), 7.95(m, 5H), 7.44(d, 2H), 6.65(s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.13(s, 3H), 4.07(s, 3H), 3.88(s, 6H), 3.70(s, 2H), 3.02(m, 2H), 2.86(m, 6H)
- > 실시예 27: 4-옥소-4H-크로멘-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조
- > 퀴날딕산 0.05 g 대신 크로몬-3-카복실산 0.06 g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 방법을 수행하여 목적 화합물 0.08 g을 얻었다(수율: 40%).
- >  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 12.15(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.89(d, 1H), 8.50(d, 2H), 7.60(m, 3H), 7.49(m, 3H), 7.04(s, 1H), 6.55(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.04(d, 6H), 3.84(s, 6H), 3.67(s, 2H), 3.03(m, 2H), 2.84(m, 6H)
- > 실시예 28: 퀴놀린-3-카복실산  
[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐]-아미드의 제조
- > 단계 1) 4,5-디플루오로-2-니트로-p-톨루엔설폰히드라존의 제조

- 2> p-톨루엔설폰히드라자이드 17.7 g을 에탄올 100 ml에 녹인 후, 4,5-디플루오로-2-니트로-벤즈알데히드 17.7 g을 소량의 에탄올에 녹인 용액을 첨가하고, 80 °C에서 30분 동안 교반한 다음 실온으로 식힌 후 물 150 ml로 희석하였다. 얻어진 고체를 여과하고 수용성 에탄올 100 ml로 세척한 후 감압 건조시켜 목적 화합물 31.6 g을 얻었다(수율: 94%).
- 1>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.78(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.81(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.17(s, 1H), 2.54(s, 3H)
- 2> 단계 2) 2-(2-{4-[5-(4,5-디플루오로-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐}-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린의 제조
- 3> 실시예 1의 단계 1)에서 제조한 4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐아민 28.9 g을 50% 에탄올 수용액 100 ml에 녹였다. 이어서, 반응 용액의 온도를 0 °C로 낮춘 후 35% 염산 용액 25 ml 및 소듐나이트레이트 6.6 g을 첨가하고 반응 용액의 온도를 -15 °C로 낮춘 다음, 단계 1)에서 제조한 4,5-디플루오로-2-니트로-p-톨루엔설폰히드라존 31.6 g을 피리딘 500 ml에 녹인 용액을 서서히 첨가하였다. 이 용액을 20시간 동안 교반한 다음 1N 염산 수용액으로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하고 에틸아세테이트로 재결정하여 목적 화합물 28 g을 수득하였다(수율: 60%).
- 14>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 8.10(d, 2H), 7.67(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.42(s, 1H), 6.61(d, 2H), 3.98(s, 6H), 3.77(s, 2H), 3.00(m, 2H), 2.85(m, 6H)

> 단계 3) 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐아민의 제조

▷ 단계 2)에서 제조한 2-(2-4-[5-(4,5-디플루오로-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 28 g을 에탄올 360 ml 및 디클로로메탄 360 ml에 녹인 후, Pd/C 8.4 g을 첨가하고 1기압 하의 수소 대기에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 여과한 후 패드를 에탄올로 세척하고 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 22 g을 수득하였다(수율: 84%).

▷  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $^\circ\text{C}$ : 8.24(d, 2H), 7.88(s, 1H), 7.61(d, 2H), 6.75(d, 2H), 6.49(s, 1H), 4.79(bs, 2H), 3.99(d, 6H), 3.81(m, 2H), 3.54(m, 8H)

8> 단계 4) 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐]-아미드의 제조

9> 단계 3)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐아민 1.0 g을 디클로로메탄 15 ml에 녹인 후, 실시예 1의 단계 5)에서 제조한 퀴놀린-3-카보닐 클로라이드 0.47 g 및 트리에틸아민 0.4 ml을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액을 증류수 100 ml로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하여 불순한 잔사를 얻은 다음, 이를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 목적 화합물 0.8 g을 수득하였다(수율: 61%).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.84(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.97(d, 1H), 7.89(t, 2H), 7.68(m, 1H), 7.48(d, 2H), 6.61(d, 2H), 4.01(d, 6H), 3.68(s, 2H), 3.08(m, 2H), 2.85(m, 6H)

> 실시예 29: 퀴놀린-3-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

> 단계 1) 1-(2-브로모-에틸설파닐)-4-니트로-벤젠의 제조

> 1,2-디브로모에탄 6.94 mL를 아세토니트릴 100 mL에 푼 후 탄산칼륨 11.2 g 및 4-니트로-벤젠티올 5.0 g을 가하고 80  $^{\circ}\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 용액을 증류수 300 mL 및 소금물 300 mL로 세척한 후 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 여과 및 감압증류하여 불순한 잔사를 얻음 다음, 이를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 목적 화합물 6.9 g을 수득하였다(수율: 82%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.60(s, 2H), 7.42(s, 2H), 2.92(m, 4H)

> 단계 2) 4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐아민의 제조

> 단계 1)에서 제조한 1-(2-브로모-에틸설파닐)-4-니트로-벤젠 6.9 g, 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 염산 염 6.1 g 및 탄산칼륨 7.7 g을 아세토니트릴 80 mL에 녹인 후 80  $^{\circ}\text{C}$ 에서 14시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 용액을 증류수 250 mL 및

소금물 300 ml로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하여 6,7-디메톡시-2-[2-(4-니트로-페닐설파닐)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 5.3 g을 얻었다. 이어서, 6,7-디메톡시-2-[2-(4-니트로-페닐설파닐)-에틸]-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 5.3 g, 철 3.4 g 및 염산 6.74 ml를 메탄올 35 ml에 푼 후 1기압 하의 수소 대기에서 20시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 여과하고, 패드를 메탄올로 세척한 후 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 3.0 g을 수득하였다(수율: 33%).

▷  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.58(s, 2H), 7.32(s, 2H), 6.61(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.01(s, 6H), 3.84(d, 6H), 3.68(s, 2H), 3.26(m, 2H), 2.83(m, 6H)

3> 단계 3) 2-(2-{4-[5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐설파닐}-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린의 제조

9> 단계 2)에서 제조한 4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐아민 0.8 g을 50% 에탄올 수용액 4 ml에 녹였다. 이어서, 반응 용액의 온도를 0 °C로 낮춘 다음 35% 염산 용액 0.6 ml 및 소디움나이트레이트 0.16 g을 첨가하고 용액의 온도를 -15 °C로 낮춘 후, 실시예 1의 단계 2)에서 제조한 4,5-디메톡시-2-니트로-p-톨루엔설폰히드라 존 0.9 g을 피리딘 14 ml에 녹인 용액을 서서히 첨가하였다. 이 용액을 20시간 동안 교반한 후 1N 염산 수용액으로 세척하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 감압여과 및 감압 증류하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 0.7 g을 수득하였다(수율: 52%).

▷  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.08(d, 2H), 7.58(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.32(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.04(s, 6H), 3.85(d, 6H), 3.66(s, 2H), 3.25(m, 2H), 2.85(m, 6H)



1> 단계 4)

2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민의 제조

2> 단계 3)에서 제조한 2-(2-{4-[5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-테트라졸-2-일]-페닐설파닐}-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 0.2 g, 철 0.1 g 및 염산 0.15 ml를 메탄올 3 ml에 묶히고 1기압 하의 수소 대기에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 여과하고 패드를 메탄올로 세척한 후 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 0.15 g을 수득하였다(수율: 79%).

3>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.14(d, 2H), 7.74(s, 1H), 7.56(d, 2H), 6.65(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.40(s, 1H), 3.96(d, 6H), 3.88(s, 6H), 3.69(s, 2H), 3.30(m, 2H), 2.88(m, 6H)

4> 단계 5) 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드의 제조

5> 단계 4)에서 제조한 2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.15 g과 3-이소퀴놀린카복실산 히드레이트 0.06 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적화합물 0.10 g을 수득하였다(수율: 52%).

- >  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 11.84(s, 1H), 9.70(d, 1H), 8.96(d, 1H), 8.75(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01(d, 1H), 7.88(m, 2H), 7.70(t, 1H), 7.51(d, 2H), 6.64(s, 1H), 6.56(s, 1H), 4.08(d, 3H), 4.04(d, 3H), 3.86(s, 6H), 3.69(s, 2H), 3.29(m, 2H), 2.88(m, 6H)
- > 실시예 30: 퀴놀린-3-카르복실산 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일 에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐-아미드의 제조.
- > 단계 1) 2-(2-브로모-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린의 제조
- > 6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 염산염 1 g을 N,N-디메틸포름아미드 15 ml에 넣은 후, 1,3-디브로모에탄 1.05 g, 탄산칼륨 1.80 g 및 요오드화칼륨 0.6 g을 첨가하고 100 °C에서 6시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액을 에틸아세테이트 250 ml로 추출하고 증류수 250 ml로 세척한 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 여과하여 용매를 증발시킨 후 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 목적 화합물 1 g을 수득하였다(수율: 60%).
- >  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 6.52(d, 2H), 3.85(s, 6H), 3.59(s, 2H), 2.93-2.81(m, 4H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.64-2.56(m, 2H)
- > 단계 2) 5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-2H-테트라졸의 제조
- > 4,5-디메톡시-2-니트로-벤조니트릴 2.33 g을 톨루엔 15 ml에 넣은 후 디부틸틴 옥사이드 0.28 g 및 트리메틸실리 아지드를 첨가하고 100 °C에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 용매를 감압증발 시킨 후 생성되는 고체를 디클로로메탄 250 ml로 세척하여 회색의 고체 목적 화합물 2.0 g을 수득하였다(수율: 71%).

3>  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  : 7.90(s, 1H), 7.30(s, 1H), 4.04(s, 3H), 3.99(s, 3H)

4> 단계 3) 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일

에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐아민의 제조

5> 단계 2)에서 제조한 5-(4,5-디메톡시-2-니트로-페닐)-2H-테트라졸 0.25 g을 디클로로메탄 10 ml에 녹인 후, 단계 1)에서 제조한 2-(2-브로모-에틸)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린 0.30 g 및 트리에틸아민 0.17 ml을 넣고 16시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액을 에틸아세테이트 250 ml로 추출하고 증류수 250 ml로 세척한 다음, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 여과하여 용매를 증발시켜 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 니트로 화합물 0.1 g을 수득하였다. 이를 디클로로메탄 30 ml 및 에탄올 30 ml에 용해시킨 후, Pd/C 0.10 g을 첨가하고 수소 대기 하에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 감압 여과하고, 패드를 메탄올로 세척한 후 용매를 감압 증류하여 목적 화합물 0.40 g을 수득하였다(수율: 91%).

6>  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$  : 7.37(s, 1H), 6.59(s, 1H), 6.52(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.00(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.65-3.1(m, 6H)

7> 단계 4) 퀴놀린-3-카르복실산 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일

에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐-아미드의 제조

8> 단계 3)에서 제조한 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일 에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐아민 0.40 g 및 3-퀴놀린 카르복실산 0.22 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.30 g을 수득하였다(수율: 56%).

9>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 9.30(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.20(m, 1H), 8.15(d, 1H), 7.90(t, 2H), 7.80(t, 1H), 7.53(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.55(s, 1H), 4.01(s, 2H), 3.80(s, 6H), 3.70(s, 6H), 3.7-3.5(m, 8H)

▷ 실시예 31:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-페닐-아크릴아미드의 제조

▷ 실시예 1의 단계 4)에서 제조한 2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.15 g과 트랜스-신남산 0.05 g을 실시예 2와 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.11 g을 수득하였다(수율: 59%).

▷  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 11.07(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.10(m, 4H), 7.83(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.31(d, 1H), 6.71(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.98(d, 6H), 3.85(s, 6H), 3.69(s, 2H), 3.01(t, 2H), 2.83(m, 6H)

> 실시예 32:

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-퀴놀린-3-일-아크릴아미드의 제조

## 4&gt; 단계 1) 3-퀴놀린-3-일-아크릴산의 제조

5> 3-퀴놀린카르복스알데히드 80 g을 피리딘 350 ml에 용해시킨 후, 말론산 85 g 및 피페리딘 6.50 g을 첨가하고 용액의 온도를 100 °C로 올려서 3시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면 반응 용액에 증류수 1000 ml를 가하고 진한 염산으로 용액을 pH 4.8로 맞춘 다음 1시간 동안 교반시켰다. 이어서, 생성된 고체를 감압 여과하고 증류수 1500 ml로 세척한 다음, 40 내지 15시간 동안 건조시켜 백색의 목적 화합물 96 g을 수득하였다(수율: 95%).

6>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) : 9.23(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.04-7.98(m, 2H), 7.82-7.75(m, 2H), 7.64(t, 1H), 6.85(d, 1H)

## 7&gt; 단계 2) N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-퀴놀린-3-일-아크릴아미드의 제조

8> 실시예 1의 단계 4)에서 제조한

2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐아민 0.22 g과 상기 단계 1)에서 제조한 3-퀴놀린-3-일-아크릴산 0.10 g을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.18 g을 수득하였다(수율: 61%).

9>  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9.09(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.89-7.84(m, 2H), 7.77-7.71(m, 3H), 7.60-7.56(m, 3H), 7.26-7.19(m, 3H), 6.81(m, 2H), 6.61(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.96(s, 6H), 3.88(s, 6H), 3.68(s, 2H), 2.99-2.77(m, 8H)

0> 실시예 33 : 4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐)-아미드의 제조

1> 단계 1) 4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐아민의 제조

2> 브롬화 2-(4-니트로페닐)에탄 7.0 g 및 [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민 5.94 g 을 *N,N*-디메틸포름아미드 70 ml에 용해시킨 후, 탄산칼륨 8.41 g 및 요오드화 나트륨 4.56 g을 첨가하고 용액의 온도를 100 °C로 유지하면서 6시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 증류수 100 ml를 가한 후 에틸 아세테이트 200 ml로 3회 추출하고, 유기층을 포화염수로 세척한 후 황산마그네슘으로 건조시켰다. 반응 용액을 감압 여과하고 용매를 증발시킨 후, 그 잔사를 에틸 아세테이트 50 ml를 가하여 재결정하여 니트로 화합물 7.86 g을 수득하고, 이를 테트라히드로퓨란 200 ml 및 메탄올 200 ml에 용해시킨 다음, Pd/C 0.50 g을 첨가하고 수소 대기 하에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결되면 용액을 셀라이트 패드에 감압 여과하고, 패드를 메탄올로 세척한 후 용매를 감압 증류하여 상기 목적 화합물 6.52 g을 수득하였다(수율: 68%).

3>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.35(d, 1H), 6.90(d, 2H), 6.67(d, 2H), 6.60(d, 1H), 6.54(s, 1H), 3.90(s, 6H), 3.86(s, 6H), 2.95-2.71(m, 8H), 2.35(s, 3H)

4> 단계 2) 2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐아민의 제조

5> 실시예 1의 단계 2)에서 제조한 4,5-디메톡시-2-니트로-*p*-톨루엔설폰일히드라존 1.2 g과 단계 1)에서 제조한 4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐아민 1 g을

실시예 1의 단계 3) 및 4)와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.98 g을

수득하였다(수율: 70%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.70-7.66(m, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.45-7.20(m, 2H), 6.93(d, 1H),  
6.70(s, 1H), 6.55(s, 1H), 3.98(s, 6H), 3.85(s, 6H), 2.93-2.73(m, 8H), 2.43(s, 3H).

> 단계 3) 4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐)-아미드의 제조

> 단계 2)에서 제조한 2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐아민 1 g과 크로몬-2-카르복실산 0.97 g을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물 0.99 g을 수득하였다(수율: 75%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 7.70-7.63(m, 1H), 7.62-7.51(m, 3H), 7.45-7.18(m, 2H), 6.93(d, 1H),  
6.68(s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.97(s, 6H), 3.86(s, 6H), 2.95-2.75(m, 8H), 2.44(s, 3H)

> 상기 실시예 1-33에서 제조된 화합물들을 정리해보면 하기 표 1과 같다.

1>

【표 1】

실시예	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	R <sub>11</sub>	X	m	n
1	퀴놀린-3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
2	퀴놀린-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
3	이소퀴놀린-3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
4	퀴놀린-8-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
5	이소퀴놀린-1-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
6	퀴놀린-4-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
7	4-메톡시퀴놀린-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
8	퀴녹살린-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
9	피리딘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
10	니코틴산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
11	이소니코틴산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
12	피라진-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
13	벤조산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
14	나프탈렌-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
15	2-플루오르벤조산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
16	3-플루오르벤조산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
17	4-플루오르벤조산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
18	3,4-디플루오르벤조산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
19	티오펜-3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
20	퓨란-3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
21	4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
22	6-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
23	5-메톡시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
24	6-플루오르-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
25	6-브로모-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
26	시놀린-4-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
27	4-옥소-4H-크로멘-3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
28	퀴놀린3-카복실산	H	F	F	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
29	퀴놀린3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
30	퀴놀린3-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	S	2	1	1
31	3-페닐-아크릴산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
32	3-퀴놀린-3-일-아크릴산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1	1
33	4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub>	1	1

▷ 실시예 34: 퀴놀린-3-카복실산

[2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테드리졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염의 제조

3> 실시예 1에서 제조한 퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 1 g을 메탄올 70 ml에 넣고 교반하였다. 약 30분 후 메탄올 5 ml에 묽힌 메탄설폰산 0.10 ml를 0 °C에서 적가



하였다. 반응 온도를 10분간에 걸쳐서 상온으로 올린 다음 6시간 동안 교반하여 목적 화합물 0.95 g을 수득하였다(수율: 83%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$  : 9.71(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.33(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.24-8.20(m, 3H), 8.10(t, 1H), 7.89(s, 1H), 7.65(m, 3H), 6.86(s, 1H), 6.84(s, 1H), 4.00(d, 6H), 3.86(d, 6H), 3.65-3.55(m, 4H), 3.37-3.26(m, 6H), 2.19(s, 3H)

> 실시예 35: 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염의 제조

> 실시예 21에서 제조한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 1.2 g과 메타설포닉산 0.12 mL을 실시예 33과 동일한 방법으로 반응시켜 목적 화합물 1.1 g을 수득하였다(수율: 80%).

>  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$  : 8.35(s, 1H), 8.18-8.16(m, 3H), 7.95(t, 1H), 7.79(d, 1H), 7.71-7.64(m, 4H), 7.08(s, 1H), 7.05(s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.05(s, 6H), 4.01(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.90-3.73(m, 4H), 3.51-3.41(m, 6H), 2.18(s, 3H)

> 실시예 36: 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 염산 염의 제조

➤ 실시예 21에서 제조한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 1.5 g 및 하이드로클로릭산 0.1 mL를 실시예 33과 같은 방법으로 반응시켜 목적 화합물 1.4 g을 수득하였다(수율: 89%).

➤  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$  : 8.37(s, 1H), 8.19-8.15(m, 3H), 7.97(t, 1H), 7.82(d, 1H), 7.73-7.65(m, 4H), 7.18(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.07(s, 6H), 4.02(s, 3H), 3.98(s, 3H), 3.94-3.75(m, 2H), 3.52-3.43(m, 8H)

1> 제제예 1: 경구 투여용 제형의 제조

2> 화학식 1의 테트라졸 유도체로서, 실시예 21에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드를 활성 화합물로 하는 경구 투여용 제형을 제조하기 위해, 하기의 성분들을 혼합하여 단일 정제로 압착하였다.

3> 성분 함량(mg/정제)

4> 활성 화합물 (1) 100

5> 옥수수 전분 80

6> 락토오스 80

7> 스테아르산마그네슘 5

8> 이와 같은 방법으로, 또한 실시예 1 내지 36에서 수득된 테트라졸 유도체를 경구투여용 제형종의 활성 화합물로서 사용할 수 있다. 이때, 실시예 35에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-

카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염을 사용하는 경우에는 활성 화합물의 양을 114 mg으로 사용하였다.

> 제제예 2: 경구 투여용 제형의 제조

- > 화학식 1의 테트라졸 유도체로서, 실시예 21에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드를 활성 화합물로 하는 경구 투여용 제형을 제조하기 위해, 하기의 성분들을 혼합하여 경질의 젤라틴 캡슐에 도입하였다.

> 성분 함량(mg/정제)

▷ 활성 화합물	100
▷ 옥수수 전분	40
▷ 락토오스	80
▷ 결정성 셀룰로오스	80
▷ 스테아르산마그네슘	5

- 7> 이와 같은 방법으로, 또한 실시예 1 내지 36에서 수득된 테트라졸 유도체를 경구투여용 제형중의 활성 화합물로서 사용할 수 있다. 이때, 실시예 35에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염을 사용하는 경우에는 활성 화합물의 양을 114 mg으로 사용하였다.

### 8> 제제예 3: 주사용 제형의 제조

- 9> 화학식 1의 테트라졸 유도체로서, 실시예 21에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드를 활성 화합물로 하는 주사용 제형을 제조하기 위해, 하기의 성분들을 혼합하였다.

#### > 성분 정제당 양

> 활성 화합물 20 mg

> 5%-포도당용액 10 ml

> HCl (1N) (pH 4가 되도록 적량)

- > 이와 같은 방법으로, 또한 실시예 1 내지 36에서 수득된 테트라졸 유도체를 주사용 제형 중의 활성 화합물로서 사용할 수 있다. 이때, 실시예 35에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염을 사용하는 경우에는 활성 화합물의 양을 23 mg으로 사용하고, HCl은 넣지 않는다.

### · 제제예 4: 주사용 제형의 제조

- 화학식 1의 테트라졸 유도체로서, 실시예 21에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-

일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드를 활성 화합물로 하는 주사용 제형을 제조하기 위해, 하기의 성분들을 혼합하였다.

> 성분 정제당 양

▷ 활성 화합물 20 mg

▷ 폴리에틸렌글리콜 400 2 ml

▷ 멸균수 8 ml

▷ 이와 같은 방법으로, 또한 실시예 1 내지 36에서 수득된 테트라졸 유도체를 주사용 제형 중의 활성 화합물로서 사용할 수 있다. 이때, 실시예 35에서 수득한 4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-(4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드 메탄설폰산 염을 사용하는 경우에는 활성 화합물의 양을 23 mg으로 사용하였다.

2> 시험예 1: 다약제 내성의 저해 및 항암제의 활성 증가

3> 세포독성 시험에 사용된 암세포는 MCF-7 및 MCF-7/Dx이며, MCF-7/Dx는 MCF-7 에 독소루비신을 계속적으로 첨가한 후 분리해 낸, 약제 내성을 갖는 p-당단백질을 발현하는 암세포 주이다.

4> 세포는 37 °C의 온도, 5% 이산화탄소, 95% 공기 및 100% 습도의 조건하에서 글루타민 (glutamine), 중탄산나트륨, 겐타마이신 및 암포테리신(amphotericin)을 첨가한 RPM1640 용액에 5% 소 태아혈청을 보강한 배지에서 배양하고, 3 내지 4일에 한번씩 계대 유지하였다. 부착

면으로부터 세포의 분리에는 0.25% 트립신(trypsin) 용액에 3 mM 1,2-시클로헥산디아민테트라아세트산을 첨가한 용액을 사용하였다.

- 5> MCF-7 및 MCF-7/Dx 암세포를 각각 96웰(well) 평-바닥 마이클로플레이트에 웰당  $2 \times 10^3$  세포수가 되도록 분주하고, 상기한 배지에서 24시간 동안 배양하였다. 세포가 바닥 면에 부착된 후에 배양액을 제거하고,  $10^{-11}$  내지  $10^{-6}$  M의 농도의 항암제 파클리탁셀  $100 \mu\text{l}$ 을 단독으로 가하거나 실시예의 화합물을 50 nM의 농도로 병용하여 가하고 배양기에서 72시간 동안 배양하였다. 배양이 종료된 후 각 웰의 배양액을 제거하고, 남은 세포에 10% 트리클로로아세트산을 1시간 동안 처리하여 세포를 고정시켰다. 트리클로로아세트산을 제거하고, 물로 세척한 후 실온에서 건조시켰다. 여기에 1% 아세트산 용액에 0.4% SRB(sulforhodamine B)를 녹인 염색용액을 가하고 실온에서 30분간 방치하여 세포를 염색한 후, 1% 아세트산 용액으로 세척하여 세포와 결합하지 않은 여분의 SRB를 제거하였다. 이렇게 염색된 세포들에 pH 10.3 내지 10.5의 10 ml 트리스마 염(tris base) 용액을 가하여 세포와 결합한 SRB를 용출시킨 후, 마이클로플레이트 리더(microplate reader)를 이용하여 520 nm 파장에서 각 웰의 흡광도를 측정하여, 암세포의 성장을 50% 억제하는 파클리탁셀의 농도, 즉 파클리탁셀의  $ED_{50}$ 를 계산하고 그 결과를 표 2에 나타내었다. 이와 함께 내성 암세포인 MCF7/Dx에 대한 파클리탁셀의 항암 활성 증가는 실시예 화합물로 처리하지 않을 경우( $C_{ED50}$ )와 처리할 경우( $T_{ED50}$ )를 비교하여 나타내었다(내성 억제효과  $= C_{ED50}/T_{ED50}$ ).

【표 2】

화합물	IC <sub>50</sub> (nM)		내성 억제효과
	MCF7	MCF7/Dox	
테트라졸 유도체를 첨가하지 않음	11.5	294.6	1.0
실시예 1	7.9	14.5	20.3
실시예 2	12.1	109.9	2.7
실시예 3	8.5	83.8	3.5
실시예 4	5.4	69.2	4.3
실시예 5	7.6	162.0	1.8
실시예 6	9.1	88.6	3.3
실시예 7	7.4	90.0	3.3
실시예 8	6.2	13.4	22.0
실시예 9	8.7	94.8	3.1
실시예 10	9.1	97.9	3.0
실시예 11	7.2	93.2	3.2
실시예 12	9.1	97.9	3.0
실시예 13	7.7	86.9	3.4
실시예 14	10.3	112.7	2.6
실시예 15	11.5	71.3	4.1
실시예 16	7.9	44.3	6.7
실시예 17	10.2	73.1	4.0
실시예 18	10.3	80.4	3.7
실시예 19	6.4	66.2	4.5
실시예 20	10.2	83.7	3.5
실시예 21	7.9	4.9	60.1
실시예 22	6.5	4.0	73.4
실시예 23	7.4	5.9	49.9
실시예 24	8.1	7.5	39.3
실시예 25	9.1	10.3	28.6
실시예 26	10.1	12.3	24.0
실시예 27	9.0	139.5	2.1
실시예 28	7.4	14.8	19.9
실시예 29	6.3	13.8	21.3
실시예 30	13.1	111.9	2.6
실시예 31	9.9	108.1	2.7
실시예 32	9.8	15.3	19.2
실시예 33	8.2	12.8	23.0

7> 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 테트라졸 화합물을 항암제인 파클리탁셀과 함께 투여하는 경우, 테트라졸 유도체를 첨가하지 않고 파클리탁셀만을 투여하는 경우보다 암세포인 MCF-7/Dx에 대하여 매우 강한 세포독성을 갖는 것으로 보아, 본 발명의 테트라졸 유도체는 50 nM 정도의 양만으로도 내성 암세포인 MCF-7/Dx의 파클리탁셀에 대한 다약제 내성을 효율적으로 억제할 수 있음을 알 수 있다.

## 시험예 2: 경구용 파클리탁셀의 경구흡수도 시험

본 발명에 따른 상기 실시예의 화합물과 파클리탁셀을 함께 경구 투여하는 군을 시험군으로 하고, 파클리탁셀만을 경구 투여한 군을 대조군으로 하여 경구흡수율의 차이를 비교 평가하였다. 시험군은 상기 실시예의 화합물 12 mg(조성: 실시예 화합물 12 mg/ 5%-덱스트로스 4 ml + 메실산 1.2 mcg)과 파클리탁셀 20 mg/kg (조성: 파클리탁셀 6 mg / 크레모포어 EL 0.5 ml + 에탄올 0.5 ml)을 투여하였으며, 대조군에는 비히클(조성: 5%-덱스트로스 4 ml + 메실산 1.2 mcg)과 파클리탁셀 20 mg(조성: 파클리탁셀 6 mg / 크레모포어 EL 0.5 ml + 에탄올 0.5 ml)을 투여하였다.

> 스프라그-다워리계 랫트(Sprague-Dawley, 14-15주령, ㈜ 대한바이오텍으로부터 입수)를 검체당 5 내지 8마리 사용하였다. 동일한 조건의 우리 속에서 7일 이상 랫트를 사육하면서 일정한 양의 통상적인 랫트용 고체사료 및 물을 공급한 후, 랫트를 24시간 이상 절식(절식시 물은 자유롭게 마실 수 있게 하였다)시킨 다음 시험하였다. 랫트 체중 1 kg당 파클리탁셀로서 20 mg 투여되도록 시험 제제 및 대조 제제를 경구투여용 기구를 이용하여 물과 함께 밀어 넣어 랫트에 경구 투여하였다. 투여 전 및 투여 후 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 24시간 이 경과된 때에 각각 랫트의 심장으로부터 직접 채혈하였다.

▷ 혈액을 12000 rpm, 4 °C에서 5분 동안 원심분리하여 혈장을 얻고, 혈장 200 $\mu$ l에 아세트 니트릴 400 $\mu$ l을 가하고, 3분간 볼텍스(Vortex) 혼합한 후 다시 12000 rpm, 4°C에서 5분 동안 원심 분리한 다음 상등액 50  $\mu$ l를 취하여 미세마이크로 고압액체크로마토그래피 (HPLC) 분석을 실시하였으며, 이 분석에 사용된 HPLC 조건은 다음과 같다:



- 세미(Semi)-HPLC 시스템: 시세이도(Shiseido) SI-1 모델,
- 분석칼럼: 캡셀 팩(Capcell Pak) C18 UG120 (5 $\mu$ m, 1.5250mm),
- 전칼럼: 캡셀 팩 C18 MF Ph-1 (4.610mm),
- 농축칼럼: 캡셀 팩 C18 UG120 (5 $\mu$ m, 1.535mm),
- 전칼럼 이동상: 20% 아세토니트릴,
- 분석칼럼 이동상: 55% 아세토니트릴,
- 주입량: 5 $\mu$ l,
- 분석칼럼유속: 5 $\mu$ l/분,
- 검출: 227nm.
- 1> 세미(Semi)-HPLC system: 시세이도 SI-1 모델,
- 2> 랫트의 혈장 파클리탁셀 농도의 시간에 따른 변화를 하기 표 3에 나타내었다.

## 3&gt; 【표 3】

	AUC (ng.시간/ml) <sup>*1</sup>	Tmax (hr) <sup>*2</sup>	Cmax(ng/ml) <sup>*3</sup>
대조군	440 $\pm$ 205	2.0	78 $\pm$ 31
실시예 1	3,032 $\pm$ 1,108	1.0	1,172 $\pm$ 433
실시예 21	3,744 $\pm$ 1,355	1.0	1,149 $\pm$ 529
실시예 22	3,632 $\pm$ 1,219	1.0	1,120 $\pm$ 547
* 1 : 투여후 24시간 까지의 약물의 혈장농도 곡선하의 면적			
* 2 : 최고 혈장농도에 이르는 시간			
* 3 : 최고 혈장농도			

상기 표 3으로부터, 본 발명에 따른 테트라졸 유도체가 파클리탁셀과 같이 경구흡수율이 저조한 약물과 함께 투여되는 경우 약물을 단독으로 투여했을 때에 비해 경구흡수율을 효율적으로 증가시키는 것을 알 수 있다.

#### 【발명의 효과】

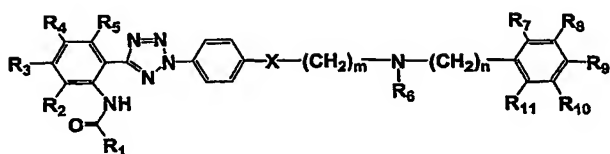
- > 본 발명의 화학식 1의 테트라졸 유도체는 암세포의 항암제에 대한 다약제 내성을 효과적으로 저해할 수 있는 화합물로서 항암제에 다약제 내성을 가진 환자를 치료하는데 사용될 뿐만 아니라, 파클리탁셀 등과 같이 경구투여시 생체흡수율이 낮은 약물과 함께 사용하는 경우 약물의 생체흡수율을 향상시켜 약물투여의 편리성과 안전성을 높이고 자가치료가 또한 가능하다

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1의 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1



상기 식에서,

$R_1$ 은 비치환되거나 치환된 아릴, 헤테로아릴, 아크릴아릴, 아크릴헤테로아릴, 헤테로시클로알케닐 또는 카보시클로그룹이고, 이 때 치환체는  $C_1$ - $C_5$  알킬, 하이드록시,  $C_1$ - $C_5$  알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이며;

$R_2$  내지  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 할로젠, 니트로,  $C_1$ - $C_5$  알킬 또는 알콕시이고, 이 때,  $R_6$  및  $R_{11}$ 은 연결되어 4 내지 8원 고리를 형성할 수 있으며;

$m$  및  $n$ 은 각각 독립적으로 0 내지 4 범위의 정수이고;

$X$  는  $CH_2$ , 산소 또는 황원자이다.

## 【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

$R_1$ 이 비치환되거나 치환된 페닐, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사졸, 티아졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 벤즈옥사졸, 크로몬, 퀴놀론, 쿠말릭, 시나믹 또는 퀴놀린아크릴(

이 때, 치환체는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노임)임을 특징으로 하는 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

### 【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

퀴놀린 -3-카복실산[2-(2-4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴놀린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

이소퀴놀린 -3-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴놀린-8-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

이소퀴놀린 -1-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴놀린-4-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

4-메톡시-퀴놀린-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴녹살린 -2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

피리딘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7- 디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-니코틴아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-이소니코틴아미드,

피라진 -2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-벤즈아미드,

나프탈렌 -2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-2-플루오로-벤즈아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7- 디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-플루오로-벤즈아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-4-플루오로-벤즈아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7- 디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3,4-디플루오로-벤즈아미드,

티오펜-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퓨란 -3-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

6- 메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

6-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

5- 하이드록시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

5-메톡시-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

6- 플루오로-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

6-브로모-4-옥소-4H-크로멘-2-카복실산[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

시놀린 -4-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

4-옥소-4H-크로멘-3-카복실산

[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴놀린 -3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디플루오로-페닐]-아미드,

퀴놀린-3-카복실산 [2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸설파닐]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-아미드,

퀴놀린 -3-카르복실산 2-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일 에틸)-2H-테트라졸-5-일]-4,5-디메톡시-페닐-아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-페닐-아크릴아미드,

N-[2-(2-{4-[2-(6,7- 디메톡시-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-일)-에틸]-페닐}-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시-페닐]-3-퀴놀린-3-일-아크릴아미드 및

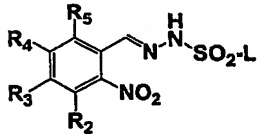
4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산 (2-{2-[4-(2-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-에틸)-페닐]-2H-테트라졸-5-일}-4,5-디메톡시-페닐)-아미드

로 이루어진 군중에서 선택된 것을 특징으로 하는 테트라졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

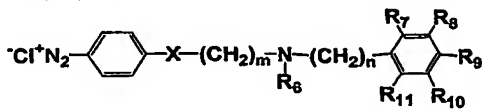
【청구항 4】

- i) 화학식 5의 히드라존 화합물과 화학식 6의 디아조늄염 화합물을 염기 존재하에서 고리화 반응시켜 화학식 4의 니트로페닐테트라졸 화합물을 제조하고,
- ii) 화학식 4의 화합물을 금속 촉매 존재하에 수소화 반응시켜 화학식 2의 아미노페닐테트라졸 화합물로 전환시킨 후,
- iii) 화학식 2의 화합물을 축합제 또는 염기 존재하에 화학식 3의 카복실산 또는 아실할라이드 화합물과 아실화 반응시키는 것을 포함하는, 제 1 항에 따른 화학식 1의 테트라졸 유도체의 제조방법:

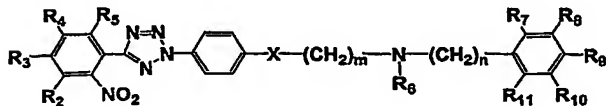
【화학식 5】



【화학식 6】



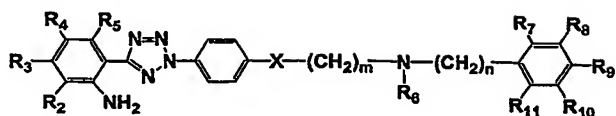
【화학식 4】



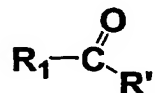




## 【화학식 2】



## 【화학식 3】



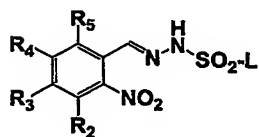
상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $m$ ,  $n$  및  $X$ 는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,  $R'$ 는 OH, Cl 또는 Br이고,  $L$ 은 벤질 또는 톨릴이다.

## 【청구항 5】

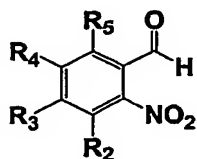
제 4 항에 있어서,

화학식 5의 화합물을, 화학식 7의 니트로벤즈알데히드 화합물을 톨루엔설폰닐클로라이드 또는 벤젠설폰닐클로라이드와 반응시킴으로써 제조하는 것을 특징으로 하는 방법:

화학식 5



## 【화학식 7】



상기 식에서,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,  $L$ 은 벤질 또는 톨릴이다.

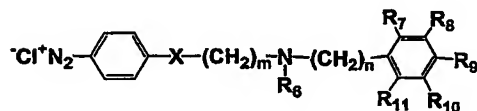
## 【청구항 6】

제 4 항에 있어서,

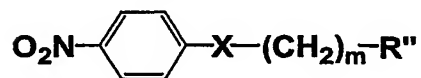
화학식 6의 디아조늄염 화합물을,

- 화학식 10의 니트로 화합물과 화학식 11의 아민 화합물을 염기 존재하에 반응시켜 화학식 9의 니트로 화합물을 제조하고,
- 이를 금속 촉매하에서 수소화 반응시켜 화학식 8의 아민 화합물로 전환시킨 후,
- 이를 소듐 나이트리트 및 염산과 반응시킴으로써 제조하는 것을 특징으로 하는 방법:

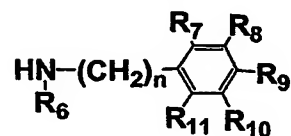
화학식 6



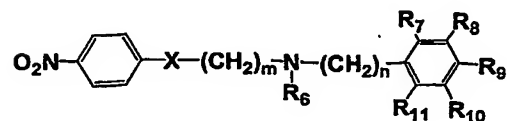
## 【화학식 10】



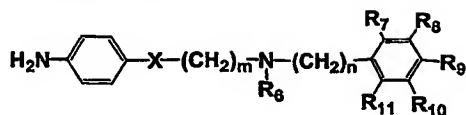
## 【화학식 11】



## 【화학식 9】



## 【화학식 8】



상기 식에서,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $m$ ,  $n$  및  $X$ 는 제 1 항에서 정의한 바와 같고,  $R'$ 는 OH, Cl 또는 Br이고,  $L$ 은 벤질 또는 톨릴이다.

## 【청구항 7】

활성성분으로서 제 1 항에 따른 화학식 1의 테트라졸 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 부형제를 포함하는, p-당단백질 저해용 약학 조성물.

## 【청구항 8】

제 7 항에 있어서,

항암제를 추가로 포함함을 특징으로 하는 약학 조성물.

## 【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

항암제가 파클리탁셀 (paclitaxel), 도세탁셀 (docetaxel), 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라 스티 (vinblastine), 빈노렐빈 (vinorelbin), 다우노마이신 (daunomycin), 독소루비신 (doxorubicin), 토포테칸 (topotecan), 이리노테칸 (irinotecan), 악티노마이신 (actinomycin) 및 에토포시드 (etoposide)로 이루어진 군 중에서 선택됨을 특징으로 하는 약학 조성물.